

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

178

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, David BENASOULI

Né le 22 Mai 1943, à Nonza (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**ETUDE DE QUATORZE CAS
DE TRAITEMENTS PROLONGES PAR L'OXAZEPAM
EN HOPITAL PSYCHIATRIQUE**

Président : M. PICHOT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude, David BENASOULI

Né le 22 Mai 1943, à Nonza (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**ETUDE DE QUATORZE CAS
DE TRAITEMENTS PROLONGES PAR L'OXAZEPAM
EN HOPITAL PSYCHIATRIQUE**

Président : M. PICHOT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

UNIVERSITY OF LEIDEN
FACULTY OF MEDICINE
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Par
Monsieur J. J. VAN NELLE
Né le 10 Mars 1885 à Rotterdam
Présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1910
Par
Monsieur J. J. VAN NELLE

ÉTUDE DE QUATRE CAS
DE TRAITEMENTS PÉRIODIQUES PAR L'OXALAPYRROL
EN HÔPITAL PSYCHIATRIQUE



Imprimé par J. J. VAN NELLE

1910
J. J. VAN NELLE
Né le 10 Mars 1885 à Rotterdam
Présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1910

A MES PARENTS

*Avec toute ma gratitude.
Qu'ils trouvent ici un gage de reconnaissance et d'amour filial.*

A TOUS LES MIENS

A FRANÇOISE ET A GUY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PICHOT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma grande admiration et de mon profond respect.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR BARÉ

Médecin de l'Hôpital de Navarre

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

*Qu'elle trouve ici l'expression de ma vive
reconnaissance et de ma profonde gratitude.*

INTRODUCTION ET PLAN

Le présent travail porte sur l'étude d'un tranquillisant, l'Oxazepam ou Seresta* 8092 CB. Il a été administré comme adjuvant d'un traitement anti-épileptique à divers malades de l'Hôpital Psychiatrique de Navarre, à Evreux, dans l'Eure, depuis le mois de février 1968 jusqu'au mois de décembre 1968, date à laquelle les observations ont été collectées. Le plan de l'étude consistera en un rappel des propriétés métaboliques et pharmacodynamiques de l'Oxazepam, précédé d'un rappel sur la classification des médicaments psychotropes. Puis le détail des quatorze observations cliniques, auxquelles seront jointes les conclusions des études électro-encéphalographiques, précèdera la conclusion.

Avant d'aborder l'étude des caractéristiques métaboliques et pharmacodynamiques de l'Oxazepam, il est nécessaire de le classer parmi les médicaments à action psychotrope et, pour ce faire, nous rappellerons en tout premier lieu la classification proposée dès 1958 par le Professeur Delay.

Selon cette classification, l'on peut grouper ces produits en trois grandes catégories : les psycholeptiques, les psychoanaleptiques, les psychodysleptiques.

A) PSYCHOLEPTIQUES ou sédatifs psychiques

1) Hypnotiques ou nooleptiques :

— *chloral*

— *barbituriques*

- 2) Neuroleptiques ou thymoleptiques :
 - *phénothiazines*
 - *réserpine*
 - *butyrophénones*
 - 3) Tranquillisants :
 - *méprobamate*
 - *azacyclonol*
- B) PSYCHOANALEPTIQUES ou stimulants psychiques
- 1) Stimulants de la vigilance ou nooanaleptiques :
 - *amines psychotoniques*
 - 2) Stimulants de l'humeur ou thymoanaleptiques :
 - *isoniazide*
 - *iproniazide*
 - *imipramine*
 - 3) Autres stimulants
- C) PSYCHODYSLEPTIQUES ou perturbateurs psychiques ; ce sont les hallucinogènes ou dépersonnalisants :
- *mescaline*
 - *lysergamide*
 - *psilocybine*

L'on peut remarquer que, dans cette classification, les tranquillisants sont placés parmi les sédatifs psychiques en fin de chapitre, et les exemples en sont le méprobamate ou Equanil *, et l'azacyclonol ou Frenquel *. Cela appelle plusieurs remarques :

- l'azacyclonol est un produit classé actuellement plus souvent parmi les neuroleptiques que parmi les tranquillisants, en raison de son action antihallucinatoire. Il ne possède pas de qualités sédatives sur l'angoisse ;
- le méprobamate a été longtemps le tranquillisant de référence pour juger de l'efficacité d'un tranquillisant. L'extension, la multiplication de ce type de médicaments, et la sûreté et l'effi-

cacité de nombre d'entre eux ont un peu éclipsé le méprobamate au profit par exemple de la benzodiazépine ;

- enfin, et en conséquence, un essai de classification des tranquillisants, voire une définition de ces médicaments, sont à peu près impossibles, pour les raisons exposées dans la remarque précédente et parce que les indications de ces produits sont extrêmement variées. Aussi, pour mieux définir le tranquillisant, sera-t-il plus aisé de l'opposer au neuroleptique.

La définition d'un neuroleptique peut être exprimée en exposant ses six actions :

- un neuroleptique provoque un état d'indifférence, de désintéressement psycho-affectif ;
- il n'exerce pas d'action narcotique vraie aux doses usuelles ;
- il est efficace dans les états d'agitation, d'excitation psychomotrice ; il diminue l'anxiété, l'impulsivité et l'agressivité ;
- réduction des syndromes psychotiques aigus ou chroniques expérimentaux ;
- production de manifestations végétatives ou extra-pyramidales ;
- l'action dominante du neuroleptique est sous-corticale.

Les tranquillisants sont des corps à action centrale semblable à celle des neuroleptiques, sauf deux points importants :

- ils n'entraînent pas de syndrome neurologique ;
- ils ne réduisent pas les psychoses.

C'est donc une action par différence : un tranquillisant est un sédatif incapable de calmer les syndromes psychotiques graves.

Les limites sont donc difficiles à établir avec les neuroleptiques, les hypnotiques, les sédatifs anciens ou opiacés. Enfin, le classement des tranquillisants est à peu près impossible, les groupes chimiques étant très variés. On les rassemble sous le nom de médicaments de l'anxiété. L'Oxazepam ou Seresta* se rapproche, de par sa formule chimique, de la benzodiazépine ou Valium*, plus célèbre.

DENOMINATION COMMUNE ET CARACTERISTIQUES DE L'OXAZEPAM

L'Oxazepam a été étudié en France sous le numéro d'expérimentation 8092 CB. Oxazepam est sa dénomination commune internationale, le produit est commercialisé en France sous le nom de Seresta*.

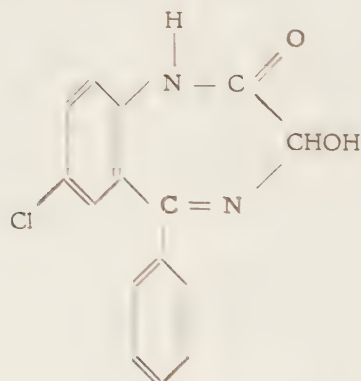
Le principe actif est un produit de synthèse dérivé de la benzo-diazépine : chloro-7 dihydro-2, 3 hydroxy-3 phényl-5 14-benzo-diazépine 1, 4 one-2.

- Propriétés physiques

C'est une substance blanche, inodore et insipide, légèrement soluble dans l'eau et dans l'éther.

- Structure chimique

Elle répond à la formule développée :



ETUDE METABOLIQUE

Le trait le plus distinctif par rapport aux autres dérivés de la benzodiazépine est la présence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 3. Cette hydroxylation est censée simplifier la glycuconjugaison hépatique, puis l'élimination urinaire, d'où une réduction parallèle de la toxicité par diminution du risque d'accumulation.

Le métabolisme du Seresta a été étudié chez plusieurs espèces animales grâce à l'utilisation d'un isotope radioactif, le C14, marquant le carbone 2 du noyau benzodiazépine. La destinée de la molécule, l'administration étant digestive ou parentérale, est suivie à intervalles déterminés par des prélèvements de sang, d'urine, de fèces, et par des prélèvements tissulaires. Brièvement, les résultats montrent un métabolisme assez rapide entre une absorption intestinale et une élimination surtout urinaire.

Chez l'homme, l'analyse des taux sanguins et des éliminations urinaires et fécales, effectuée chez des sujets soumis à l'administration quotidienne de Seresta — la dose unitaire étant de 30 mg donnée une, deux ou trois fois par jour — a montré que le Seresta :

- est rapidement absorbé par le tube digestif ;
- subit une glycuconjugaison hépatique ;
- est éliminé en majeure partie par les urines sous forme de composé glycuronique ;
- pas d'accumulation aux doses thérapeutiques.

En relation avec cette dernière propriété, les études toxicologiques ont montré par ailleurs que :

- la DL 50 chez la souris est voisine de 5 g/kg ;
- à raison de 120 mg/kg/jour chez des chats et des chiens, l'Oxazepam ainsi administré n'a entraîné :
 - ni troubles de la croissance ;
 - ni modifications hématologiques ;
 - ni altérations viscérales, histologiques ou fonctionnelles ;
- pas d'effets tératogènes ; aucune incidence sur :
 - la gestation ;
 - la morphogénèse fœtale ;
 - le développement post-natal.

POSOLOGIE ET PRESENTATION

En pratique médicale courante, la dose moyenne est de 3 à 6 comprimés par jour, soit 30 à 60 mg répartis en plusieurs prises, la plus importante étant réservée pour le soir.

Dans les cas sévères et en psychiatrie, la posologie peut être largement dépassée et l'on peut utiliser les comprimés dosés à 50 mg.

Les précautions sont celles utilisées habituellement, de prudence chez les sujets âgés et chez les conducteurs d'automobiles et de machines dangereuses, et la surveillance de la tension artérielle.

Enfin, le Seresta est au tableau A.

INDICATIONS

Il peut être plaisant de comparer la longue liste des indications mentionnées dans les publicités concernant le Seresta, avec la sobriété de l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale* qui consacre au produit quelques chapitres dans les tomes de « Psychiatrie ». Première liste :

- 1° Anxiété et son cortège fonctionnel.
- 2° Insomnies entretenues par l'anxiété.
- 3° Tension et fatigue nerveuse, irritabilité, hyperémotivité :
— troubles prémenstruels, ménopause, sénescence.
- 4° Désordres psychosomatiques et dystonies neurovégétatives :
— asthme, gastralgies, ulcères digestifs ;
— syndromes entérocoliques, précordialgies ;
— hypertension artérielle neurotonique.
- 5° Ethylisme, cures de désintoxication, prédélirium.
- 6° Troubles caractériels des épileptiques.
- 7° Contractures musculaires et neurologiques.

En psychiatrie :

- 1° Névroses d'angoisse, phobique, obsessionnelle.
- 2° Dépressions réactionnelles.
- 3° Complément des médications neuroleptique et antidépresseive.

Par comparaison, l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, tout en mettant l'action sur la tolérance du médicament, pose des indications essentiellement psychiatriques :

- 1° Anxiété névrotique.
- 2° Dépression, comme adjuvant des antidépresseurs.
- 3° Manifestations psychosomatiques et syndromes neurologiques fonctionnels.
- 4° Prédélirium (fort dosage).
- 5° Adjuvant anxiolytique des neuroleptiques.

Rappelons ici que les observations qui vont maintenant être présentées comportent l'indication de l'Oxazepam comme traitement adjuvant des anti-épileptiques.

OBSERVATIONS

Traitement au long cours des 14 épileptiques

Ce sont tous des malades chroniques, placés en service fermé depuis longtemps en raison d'une comitialité incoercible rendant toute adaptation impossible, ou d'une débilité profonde, voire des cas médico-légaux. Le schéma des observations comporte le diagnostic, le traitement et le résumé de quelques tracés électro-encéphalographiques. L'on peut également utiliser une cotation de 0 à 4 croix pour l'activité du médicament. Mais il convient de dire d'emblée que la plupart des malades ont bien supporté le Seresta, excepté deux d'entre eux chez qui le traitement a dû être interrompu précocement. Ces deux cas seront mentionnés en premier lieu (les 14 patients sont tous du sexe masculin). Toutes les observations ont été recueillies en décembre 1968.

• OBS. N° 1 : Monsieur A...

Diagnostic : épilepsie.

Traitement : 3 comprimés à 10 mg, pendant quelques jours.

Activité : +.

Tolérance : mauvaise.

Ralentissement électro-encéphalographique du rythme de base.

Moins de crises épileptiques, mais manifestations d'intolérance :

- anorexie ;
- obligation de rester allongé ;
- asthénie.

• **OBS. N° 2 : Monsieur O...**

Diagnostic : épilepsie.

Traitement : 3 comprimés à 10 mg, pendant quelques jours.

Activité : ++.

Tolérance : mauvaise.

Ralentissement du rythme de base à l'électro-encéphalogramme.

Moins de crises comitiales, mais le malade est devenu amorphe et indifférent ; l'arrêt du Seresta, devenu une nécessité, l'a réveillé.

• **OBS. N° 3 : Monsieur B..., 42 ans**

Diagnostic : épilepsie avec état confusionnel chez un ancien accidenté du crâne.

Traitement : 3 comprimés à 10 mg, pendant neuf mois.

Médications associées :

— Gardéнал ;

— Nozinan ;

— Artane ;

— Sédalande ;

— Heptamyl.

Activité : ++.

Bonne tolérance.

Aucune crise comitiale ; comportement normal et éveillé ; normalisation des électro-encéphalogrammes ; donc disparition clinique de la comitativité, mais un détail à noter : une énurésie nocturne depuis quelques mois.

On peut, chez ce malade qui présentait quelques rares crises épileptiques et surtout un état confusionnel, noter que les électro-encéphalogrammes étaient toujours pratiquement normaux :

— 1964 : rythme de base lent, sans asymétrie vraiment significative ;

— 28 novembre 1967 : *idem* ;

— 25 novembre 1968, après neuf mois de Seresta : aucun élément de la série comitiale.

Les infirmiers ont noté un comportement normal et éveillé du malade.

• **OBS. N° 4 : Monsieur Bo..., 35 ans**

Hospitalisé le 29 mai 1967.

Diagnostic : débilité ; épilepsie depuis 1954 : crises avec perte de connaissance, de fréquence variable, auparavant jusqu'à vingt par mois.

Après le début de l'hospitalisation, une à cinq crises par mois.

Traitement :

- Trinuride ;
- Gardénal ;
- Mysoline ;
- Seresta : 3 comprimés à 50 mg depuis le 15 février 1968.

Activité : ++. Les crises sont de plus en plus rares.

Bonne tolérance.

Les électro-encéphalogrammes ont montré :

- de 1961 à 1966, même conclusion : lenteur de base et activité lente sporadique de la région temporale droite ;
- 15 février 1968 : quelques éléments paroxystiques dégradés dans l'hémisphère temporal droit, sous hyperpnée ;
- 23 décembre 1968 : pas d'anomalies comitiales, tant spontanément que sous activation.

• OBS. N° 5 : Monsieur C..., 35 ans

Hospitalisé le 14 novembre 1953.

Diagnostic : débile ; épileptique dès l'âge de quatorze ans. Hérédité épileptique ; crises avec perte de connaissance.

Traitement :

- Gardénal ;
- Posédrine ;
- Epiclase ;
- Atarax ;
- Seresta : 2 comprimés à 50 mg du 25 février 1968 au 12 mars 1968, puis un seul à partir de mars 1968.

Activité : ++.

Tolérance : bonne.

Auparavant, une crise par mois en moyenne, fréquence qui s'est maintenue jusqu'en avril 1968, date à laquelle le malade a fait cinq crises comitiales sans raison apparente ; mais d'avril à décembre, seulement deux crises comitiales, il y a donc eu amélioration.

Electro-encéphalogrammes :

- 1961 : activité paroxystique typique d'épilepsie en fronto-temporale gauche antérieure ;
- 2 février 1968 : lenteur de base, quelques anomalies irritatives et paroxystiques dégradées persistant sur la région temporale gauche ;
- 25 novembre 1968 : dysrythmie ; encore quelques rares éléments irritatifs temporaux gauches, mais pas d'anomalies comitiales typiques.

• **OBS. N° 6 : Monsieur D..., 30 ans**

Hospitalisé le 8 février 1946.

Diagnostic : épilepsie avec légère arriération mentale ; instabilité.

Traitement :

- Artane ;
- Posédrine ;
- Gardéнал ;
- Frénactil ;
- Seresta : 3 comprimés à 50 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : ++.

Tolérance : bonne.

Depuis l'instauration du traitement par le Seresta, le malade a présenté un épisode d'anxiété en mars ; aucune crise comitiale ; diminution du nombre des vertiges, mais il persiste un nombre important d'« absences ».

Electro-encéphalogrammes :

- 20 décembre 1967 : E.E.G. typique de comitialité généralisée ;
- 6 février 1968 : rares éléments paroxystiques ;
- 26 décembre 1968 : sur un fond identique, éléments paroxystiques moins nombreux dans la région temporale gauche.

• **OBS. N° 7 : Monsieur E..., 20 ans**

Hospitalisé le 24 avril 1967, mais cette entrée est en fait le passage depuis un autre service.

Diagnostic : idiot. Le malade, à la suite d'une méningite à pneumocoques, n'a jamais parlé.

Traitement :

- Aturbane ;
- Doxergan ;
- Gardéнал ;
- Halopéridol ;
- Largactil ;
- Heptamyl ;
- Seresta : 2 comprimés à 50 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : +.

Tolérance : bonne.

Aucune crise comitiale depuis l'entrée, alors que dans le service précédent il en avait été noté ; pas de changement du comportement.

Electro-encéphalogrammes :

- 1965 : décharges épileptiques ;

- 20 février 1968 : pendant le sommeil, on constate un foyer épileptogène temporal gauche ;
- 26 novembre 1968 : *idem*, mais foyer un peu moins actif.

• **OBS. N° 8 : Monsieur F..., 40 ans**

Hospitalisé le 20 juin 1963.

Diagnostic : épilepsie ; schizophrénie ancienne sur terrain dégénératif.

Traitement :

- Gardéнал ;
- Dihydan ;
- Melleril ;
- Nozinan ;
- Artane ;
- Seresta : 3 comprimés à 10 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : +.

Tolérance : bonne.

Peu de changement au point de vue comitialité et comportement.

Electro-encéphalogrammes :

- 1963 : paroxysmes généralisés de comitialité photo-sensible ;
- 5 février 1968 : quelques éléments paroxystiques d'activité, et photo-sensibilité moins importante ;
- 2 décembre 1968 : activité de base plus lente ; paroxysmes un peu plus nombreux, mais la photo-sensibilité est devenue plus légère.

• **OBS. N° 9 : Monsieur G..., 57 ans**

Hospitalisé le 9 février 1947.

Diagnostic : épilepsie convulsive ; troubles du comportement et du caractère.

Traitement :

- Gardéнал ;
- Mysoline ;
- Ponalide ;
- Artane ;
- Largactil ;
- Heptamyl ;
- Seresta : 3 comprimés à 50 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : ++.

Tolérance : moyenne.

En 1967 : 19 crises et 7 vertiges.

En 1968 : 12 crises et 3 vertiges, en excluant le mois d'avril, au cours duquel le malade a présenté 12 crises. Le mois d'avril paraît peu bénéfique pour les épileptiques. Par ailleurs, l'on a pu noter une somnolence marquée.

Electro-encéphalogrammes :

- mars 1967 : anomalies paroxystiques de la région temporo-frontale droite, à maximum temporo-frontal antérieur ;
- 5 février 1968 : pas de foyer lésionnel, quelques éléments paroxystiques dégradés en temporale gauche ;
- 27 novembre 1968 : quelques éléments paroxystiques dégradés bi-fronto-temporaux peu nombreux.

• **OBS. N° 10 : Monsieur H..., 36 ans**

Hospitalisé le 6 décembre 1962.

Imbécile épileptique.

Traitement :

- Gardénal ;
- Neuleptil ;
- Seresta : 3 comprimés à 10 mg.

Activité : +.

Tolérance : bonne.

Pas de changement dans le comportement ; diminution des vertiges, mais augmentation paradoxale des crises en 1968. Au total, peu de changement.

Electro-encéphalogrammes :

- 5 février 1968 : épisodes critiques très atypiques à prédominance temporo-frontale droite ;
- 27 novembre 1968 : foyer temporo-frontal droit épileptogène assez actif.

• **OBS. N° 11 : Monsieur K..., 40 ans**

Hospitalisé le 10 janvier 1953.

Diagnostic : épilepsie ancienne ; violence.

Traitement :

- Gardénal ;
- Dihydan ;
- Posédrine ;
- Artane ;
- Melleril ;
- Seresta : 3 comprimés à 50 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : + + +.

Tolérance : moyenne

L'on a noté, dans ce cas, une diminution nette et quasi immédiate du nombre des crises comitiales : 3 seulement en 1968, plusieurs dizaines par an antérieurement, et la disparition totale des vertiges. Une tendance marquée à la somnolence post-prandiale a rendu l'application du traitement assez délicate.

Electro-encéphalogrammes :

- 1961 : activité critique prolongée en rapport avec un foyer profond droit ;
- 5 février 1968 : activité lente rythmique en région temporale antérieur, et éléments paroxystiques de type comitial, plus nombreux à droite qu'à gauche ;
- 2 décembre 1968 : pas de modification importante.

• **OBS. N° 12 : Monsieur M..., 26 ans**

Grand épileptique.

Troubles du comportement.

Traitement :

- Gardénal ;
- Trinuride ;
- Lentérules de phénobarbital ;
- Binoctal ;
- Largactil ;
- Seresta à 50 mg : 3 comprimés depuis le 24 janvier 1968, 4 comprimés depuis le 11 juillet 1968.

Activité : + +.

Bonne tolérance.

Crises comitiales de fréquence importante mais variable ; beaucoup moins nombreuses depuis mars 1968, la courbe du nombre des crises comitiales a accusé un pic en novembre. Un peu moins de vertiges. Suppression de la crise matinale rituelle, mais il existe un ralentissement intellectuel, qui s'accroît lentement au cours des années et qui est sans doute indépendant et au-dessus de toute thérapeutique.

Electro-encéphalogrammes :

- 1966 : anomalies typiquement comitiales, se rapprochant du petit mal ;
- 1967 : tracé à peine moins altéré ;
- 7 novembre 1968 : un peu plus altéré, signes de souffrance cérébrale généralisée.

• **OBS. N° 13 : Monsieur P..., 60 ans**

Hospitalisé depuis le 22 août 1966.

Diagnostic : psychose chronique déficitaire. Crises comitiales de type banal notées uniquement depuis l'hospitalisation.

Traitement :

- Gardénaï ;
- Dihydan ;
- Halopéridol ;
- Largactil ;
- Akinophyl ;
- Seresta : 3 comprimés à 50 mg, depuis le 15 février 1968.

Activité : + + +.

Bonne tolérance.

Le malade est calme, son comportement s'améliore progressivement, l'on a noté un bon contact et une diminution du nombre des crises comitiales.

Electro-encéphalogrammes :

- 15 septembre 1966 : discrète activité thêta fronto-centrale droite ;
- 6 février 1968 : anomalies mineures de base et quelques éléments irritatifs de la région temporale antérieure droite ;
- 28 novembre 1968 : encore amélioré ; les anomalies mineures n'ont aucun caractère paroxystique.

• **OBS. N° 14 : Monsieur R..., 66 ans**

Hospitalisé le 7 octobre 1947.

Débilité mentale avec épilepsie.

Traitement :

- Neuleptil ;
- Néosynéphrine ;
- Seresta (10 mg) : 3 comprimés dès le 17 février 1968, un seul depuis le 29 mai 1968.

Activité : + + +.

Tolérance moyenne : aucune crise comitiale, mais le malade est ralenti et somnolent, d'où baisse du traitement.

Electro-encéphalogrammes :

- 1961 : discrète activité paroxystique dans la région temporale droite ;
- 6 février 1968 : foyer épileptogène actif, temporal antérieur gauche ;
- 29 novembre 1968 : tracé moins perturbé, nette régression du foyer.

CONCLUSIONS

La présente étude a eu pour objet la réunion d'observations cliniques portant sur l'adjonction, au traitement anticomitial de 14 épileptiques, d'un tranquillisant, l'Oxazepam ou Seresta* 8092 CB. Dans ce but, l'exposé a été scindé en plusieurs parties :

- rappel des données théoriques concernant le produit utilisé ;
- exposition des 14 observations cliniques ;
- les résultats seront enfin critiqués à la fin de cette conclusion.

Il importait donc, avant de donner les résultats de l'administration de l'Oxazepam, de replacer ce médicament dans la *classification des psychotropes* ; c'est pourquoi nous avons tout d'abord rappelé brièvement cette classification classique des médicaments à action psychotrope, l'Oxazepam se plaçant au groupe des tranquillisants, parmi les psycholeptiques.

Pour tenter de résoudre les difficultés posées par la classification et la définition des tranquillisants, ceux-ci ont été opposés aux neuroleptiques, lesquels ont été préalablement définis par leurs six actions principales.

Enfin, la première partie de ce plan a été également consacrée à l'étude théorique de l'Oxazepam, en rappelant les *données de l'expérimentation* du produit, connu sous le numéro 8092 CB, successivement :

- dénomination commune ;
- propriétés physiques ;
- structure chimique et formule développée ;
- étude métabolique chez l'homme et chez l'animal ;

- posologie et présentation ;
- indications classiques, parmi lesquelles le Seresta* ne figure d'ailleurs pas au titre d'adjuvant anti-épileptique.

Le Seresta* 8092 CB a été administré à 14 malades de l'Hôpital Psychiatrique de Navarre, à Evreux, dans l'Eure, depuis le mois de février 1968 jusqu'au mois de décembre 1968, date à laquelle les observations ont été collectées, donc pendant dix mois environ. Ces sujets ont été choisis parmi des malades chroniques, des hommes hospitalisés depuis longtemps en raison de troubles mentaux importants et d'une épilepsie. L'épilepsie, en effet, n'est pas seule en cause dans l'internement de ces malades, et seuls deux d'entre eux présentent une comitialité incoercible au point d'être l'unique raison de leur présence prolongée en hôpital psychiatrique. Ces deux patients seront d'ailleurs les seuls à ne pas supporter l'Oxazepam.

Les autres malades sont âgés de vingt à soixante-six ans, et se répartissent comme suit :

- 5 arriérés mentaux présentant un état d'arriération allant de la débilité à l'idiotie ;
- 2 schizophrènes ;
- un ancien traumatisé du crâne présentant un état de confusion chronique, une « démence » ;
- 4 malades, dits violents, présentant des troubles du comportement.

La technique utilisée a été la prise par chaque malade de 3 comprimés d'Oxazepam répartis dans la journée. La moitié des malades a reçu du Seresta* dosé à 10 mg, l'autre moitié du Seresta* dosé à 50 mg (en fait, à la suite d'une erreur de transmission dans la prescription, l'on a retrouvé 8 observations portant sur le dosage 50 mg, et 6 sur le dosage 10 mg). La répartition primitive a été faite de façon totalement arbitraire. Par la suite :

- deux traitements ont été supprimés ;
- deux ont été diminués ;
- un autre a été augmenté, chez un « grand épileptique ».

Les critères de résultats ont été :

- la tolérance du produit chez les malades qui l'ont absorbé pendant dix mois ;
- le point de vue subjectif des malades comprenant la tolérance, la tendance à l'endormissement ou l'existence de vertiges ;
- la variation du nombre des crises comitiales. Vertiges et crises ont d'ailleurs été notés très régulièrement par les infirmiers sur des courbes mensuelles, permettant de suivre au fil des années la variabilité de la fréquence de la comitialité ;
- les modifications des électro-encéphalogrammes, lesquels comportent au moins un tracé au début du traitement et un autre en fin de traitement ;
- enfin les modifications du comportement.

Les *observations* comportent ainsi les chapitres successifs :

- nom, âge et date d'hospitalisation ;
- diagnostics ;
- traitement complet ;
- activité et tolérance du médicament ;
- comportement ;
- comptes rendus électro-encéphalographiques.

Les résultats

Sans établir de pourcentages sur un nombre aussi restreint de malades, l'on peut considérer que la potentialisation du traitement anti-épileptique par l'Oxazepam n'est pas négligeable. Entrons dans le détail des modifications des troubles présentés par les malades :

Au point de vue subjectif

- Aucun malade n'a refusé de prendre les comprimés.
- Deux d'entre eux ont dû interrompre le traitement en raison :
 - pour l'un, d'asthénie et d'anorexie ;
 - pour l'autre, de la survenue d'un état d'indifférence amorphe.

- L'on a pu noter, chez 4 malades, une tendance à la somnolence diurne.
- Le résultat peut-être le plus remarquable de la prise d'Oxazepam est l'importante diminution chez 6 malades du nombre des « vertiges », ceux-ci étant soit signalés par les malades, du moins ceux sachant s'exprimer, soit notés par les infirmiers chez les arriérés profonds, comme évoquant des absences sans caractères clastiques, et ce selon des critères subjectifs propres au personnel infirmier des divisions fermées.

Au point de vue objectif

- Citons une énurésie nocturne, dont l'apparition peut n'avoir été qu'occasionnelle.
- Deux cas sans bénéfice.
- Chez les 10 autres malades, l'on a pu noter une diminution du nombre des crises comitiales :
 - deux fois de façon spectaculaire ;
 - deux fois une diminution globale, mais avec des pics de fréquence ;
 - quatre fois progressivement ;
 - 2 malades n'avaient pas eu de crises depuis longtemps.
- Les électro-encéphalogrammes ont montré :
 - chez ceux qui n'ont pas supporté l'Oxazepam : un ralentissement du rythme de base ;
 - chez les malades ne présentant que des troubles légers de la série comitiale : ces derniers ont disparu (3 cas) ;
 - 4 cas de diminution simple du foyer ;
 - 2 régressions très nettes des foyers actifs, devenus de typiques, non typiques ;
 - 3 tracés à peu près inchangés.

Mais il est à noter que ces modifications électro-encéphalographiques ne sont pas parfaitement parallèles aux améliorations cliniques. Par exemple :

- Les 2 malades ayant présenté une nette diminution des crises n'ont que des électro-encéphalogrammes peu modifiés.
- A l'inverse, des régressions du foyer n'ont pas été parallèles à une disparition des crises chez 2 malades.
- Une diminution du nombre des vertiges et de la photosensibilité chez un patient s'est accompagnée d'une augmentation de la comitialité.

Le *bilan* électrique est donc positif, le bilan clinique, bien que non superposable, est également positif. Enfin il faut noter, avec les infirmiers qui vivaient au contact permanent de ces malades souvent difficiles, que les arriérés profonds n'ont pas montré des modifications du comportement, mais que la plupart des malades se sont montrés plus calmes et coopérants, facilitation du contact qui est peut-être une composante importante de l'amélioration globale de l'état de nos patients.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
PICHOT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

REFERENCES

- BRISSET et RIDARD. — Chimiothérapie en psychiatrie. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », tome III, 37860 B.50.)
- JEAMMET. — Méthodes physiothérapiques ; chimiothérapie en psychiatrie. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », mai 1969, tome III, 37860 B.50.)
- CHATEL. — Expérimentation clinique de l'Oxazepam. (*Gazette Médicale de France*, 5 mai 1968, 75, n° 13, 2845-2848.)
- FOUKS, PÉLISSIER, GILBERT (Mme), LANO (M.). — Utilisation clinique d'un nouveau tranquillisant, l'Oxazepam 8092 CB. (*Annales Médico-Psychologiques*, janvier 1966, 124 (1), n° 1, 89-91.)
- SEGOND (H.) et DORMOY (O.). — Essais cliniques de l'Oxazepam. (*Gazette Médicale de France*, 5 novembre 1967, 74, n° 27, 5115-5119.)
- GASTANT et al. — Exceptional anticonvulsive properties of a new benzodiazepine. (*Epilepsy. Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Basel-N.Y., Karger edit., 1970, vol. 4, pp. 261-269.)

